Erlangen 1939

Ueber die Behandlung der Gonorrhoe mit Albucid.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Walther van de Witt
approbierter Arzt
aus Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 6. 1939

Gedruckt
im Tageblatt-Haus Coburg
1939

1939 N. 154

Referent: Prof. Dr. Dietel
Dekan: Prof. Dr. Greving

Ueber die Behandlung der Gonorrhoe mit Albucid.

Im Kampfe gegen die Syphilis entstand dem Arzte durch die Entdeckung des Salvarsans ein Heilmittel, das, wenn es auch nicht die damals verkündete „Therapia magna sterilisans" geworden ist, doch eine Umwälzung auf dem Gebiete der Syphilisbehandlung bedeutete und durch seine Anwendung erst eine völlige Heilung dieser Erkrankung ermöglichte. Im Gegensatz zur Syphilis fehlte in der Behandlung der Gonorrhoe bisher ein solches spezifisch wirkendes Heilmittel. Trotz aller möglichen Behandlungsmethoden, trotz aller gesundheitspolizeilichen Maßnahmen ist ein merkbares Zurückgehen der Gonorrhoe nicht festzustellen, im Gegenteil zeigten die letzten Jahre ein deutliches Ansteigen der Krankheitsziffern für den Tripper. Mag das nun an den unzureichenden Methoden der Behandlung gelegen haben oder, was sicher auch eine große Rolle spielt, an den zeitlichen Verhältnissen, wie zunehmende Wohndichte, Verbesserung der Verkehrsverhältnisse, feststeht jedenfalls, daß eine fühlbare Herabsetzung der Krankenzahlen für die Gonorrhoe bisher nicht möglich war.

Ueber die Notwendigkeit einer wirksamen Bekämpfung dieser Geschlechtskrankheit bedarf es keines weiteren Hinweises als die Erwähnung der Tatsache, daß der Rückgang der Geburten zu einem beachtlichen Teil auf Sterilität beim Manne und bei der Frau nach Gonorrhoe zurückzuführen ist. Berechnungen haben ergeben, daß sich der jährliche Geburtenausfall, der durch die Gonorrhoe bedingt ist, allein auf etwa 40 000 beziffert. Eine Abhilfe erscheint gerade bei den heute geltenden Ansichten über Bevölkerungspolitik dringend notwendig.

Die bisherige Behandlung der Gonorrhoe verwandte seit Beginn des vorigen Jahrhunderts, also schon vor der Entdeckung der Gonokokken durch Neisser, vorwiegend Silbersalze, die örtlich zur Anwendung gelangten. Die Unzulänglichkeit der Silbersalzbehandlung bei der Gonorrhoe der Frau liegt wohl in der Hauptsache in der rein örtlichen Anwendungsmöglichkeit begründet. Der komplizierte anatomische Bau der weiblichen Genitalorgane setzte der örtlichen Behandlung unendliche Schwierigkeiten entgegen, umsomehr, als die Wirkung der Silbersalze eben immer nur an den Stellen direkter Einwirkung, d. i. der Schleimhaut, einsetzte, dagegen die Vernichtung der Gonokokken, die an nicht oder schwer zugänglichen Stellen sitzen, mehr oder minder dem Zufall überlassen blieb. Die Tatsache,

daß auch die direkte Einwirkung auf die Schleimhaut nicht immer die Gonokokken restlos vernichtete, führte zur Nutzbarmachung der von Behring ins Leben gerufenen Immuntherapie, die eine Steigerung der Abwehrkräfte anstrebt und so den Körper selbst in die Lage versetzen will, den Kampf gegen die Gonorrhoe-Erreger aufzunehmen. So gut sich diese Therapie als unterstützendes Mittel bewährte, allein war sie doch nicht imstande, der Gonorrhoe wirksam entgegenzutreten. Ein weiterer Versuch, die Silbersalze zu ersetzen, wurde vor etwa 12 Jahren unternommen: die Acridintherapie. Trypaflavin brachte, lokal angewandt, einen gewissen Fortschritt, aber die Ergebnisse waren wiederum keine restlos befriedigenden. Immerhin hat sich das daraus entwickelnde Flavadin bis heute in der örtlichen Behandlung der Cervixgonorrhoe erhalten. Bemerkenswert sind die Versuche mit Methylenblausilber, Collargol, Elektrocollargol u.s.w., welche, ebenso wie das Trypaflavin in intravenöser Anwendung, die Gonorrhoe auf dem Wege der Blutbahn anzugehen versuchten. Doch erzielten auch sie keine größeren Erfolge. Balsamisch wirkende Präparate, wie Kawa-Kawa, Santalusöl u. a. beeinflußten die eine oder andere Gonorrhoe, die auf Silbersalze schlecht oder gar nicht angesprochen hatte, zwar günstig, doch haben auch sie sich nicht als den bisherigen therapeutischen Mitteln überlegen gezeigt. Die Fiebertherapie mit Malaria brachte zwar nach Heuck nahezu 100 %, nach anderen Autoren 90 % Heilung, doch ist ihre Anwendung nicht als ungefährlich zu bezeichnen. Zudem kann sie bei den durchschnittlich einmal im Jahre an Tripper leidenden Prostituierten kaum öfter als einmal zur Anwendung kommen. Die an ihre Stelle verwandten, besser regulierbaren Fiebertherapien mit chemischen Mitteln konnten nicht die gleichen Erfolge erzielen.

So haben all diese Versuche, eine Umwälzung auf dem Gebiete der Gonorrhoebehandlung herbeizuführen, noch zu keinem restlos befriedigenden Ergebnis geführt und, was noch zu beachten ist, eine wesentliche Abkürzung der Behandlung gegenüber der bisher üblichen Behandlung mit Silbersalzen nicht gebracht.

Ein völlig neuer Weg der Gonorrhoebehandlung wurde 1935 durch Schreus gewiesen, der erstmals den Versuch machte, das Prontosil in seiner bactericiden Wirkung gegenüber den Gonokokken zu untersuchen. Ausgehend vom Prontosil verfolgte Domagk diesen Gedankengang weiter und prüfte 1937 die Wirksamkeit von intern anzuwendenden Mitteln auf die Gonorrhoe. Die Versuche wurden äußerst erschwert durch den Umstand, daß bisher noch kein Versuchstier gefunden wurde, auf das die beim Menschen vorkommende Gonorrhoe übertragen werden kann. Es konnte bei Tieren lediglich ein der gonorrhoischen Sepsis ungefähr gleichkommendes Krankheitsbild erzeugt werden. Das Ergebnis der Domagk'schen Versuche war überraschend: es gelang tatsächlich Kranke ohne jegliche sonstige

Behandlung, lediglich durch perorale Verabreichung eines Präparates, zu heilen.

Im weiteren Verlauf dieser Versuche wurde erstmals die Wirksamkeit des Para-amino-benzolsulfanilamid durch I. E. Dees und I. A. C. Colsten bei Gonorrhoe untersucht und die Behandlung in 75 % aller Fälle erfolgreich durchgeführt. Dadurch sind die unter dem Namen „Sulfonamide" zusammengefaßten Präparate zum Ausgangspunkt für eine ganze Reihe neuer Verbindungen geworden, die zum Teil Derivate des Sulfonamid, zum Teil auch Verbindungen mit etwas anderem Molekülaufbau sind. Als die wirksamste dieser Verbindungen hat sich bisher das Dimethylsulfanilamid erwiesen.

Nun stellte sich aber im Verlaufe der umfangreichen Versuche und klinischen Beobachtungen neben der therapeutischen Wirkung eine Reihe toxischer Nebenerscheinungen, wie Exantheme und Neuritiden, ein, deren Vermeidung als die nächste Aufgabe galt, falls diese Art der Chemotherapie eine Anwendung auf breiterer Grundlage finden sollte. Nach den Arbeiten von Marshall, Herris und Klein, sowie Steward und anderen, die sich mit der Pharmakologie der Sulfonamide befaßten, wird das p-Aminobenzolsulfonamid im Organismus zum Teil durch Acetylierung entgiftet und als p-Aetylaminosulfonamid ausgeschieden. Bei Gesunden stellt sich bei einer Tagesdosis von 3—4 Gr. nach etwa 3 Tagen ein Gleichgewicht zwischen Harnausscheidung und Blutspiegel ein. Die Ausscheidung erfolgt offenbar vorwiegend mit dem Harn, wobei die Größe der Ausscheidung mit der Zunahme der Harnmenge ansteigt.

Nachdem sich das entgiftete Umwandlungsprodukt des p-Aminobenzolsulfonamid, wie es vom Organismus ausgeschieden wird, im chemotherapeutischen Versuch als wirkungslos herausstellte, haben Dohrn und Diedrich im Hauptlaboratorium der Schering A. G. ein Sulfonamid dargestellt, bei dem der entgiftende Acetylrest an der Aminogruppe im Säurerest fest verankert ist. Diese neue Verbindung, 4-amino-benzolsulfonacetamid von der Formel:

$$NH_2 . C_6 H_4 . SO_2 . NH . CO . CH_3$$

wurde uns unter dem Namen Albucid (früher Albacid) zur klinischen Prüfung bei gonorrhoischen Erkrankungen zur Verfügung gestellt.

Albucid ist ein in Tabletten zu 0,5 Gr. (die Lösung, die steril in 10 % und 30 % Konzentration hergestellt wird, kommt für die Gonorrhoebehandlung weniger in Frage) peroral zu verabreichendes Mittel von bittersäuerlichem Geschmack mit leichter Löslichkeit, das den Körper wieder völlig unverändert verläßt. Es gelangt nach Passieren der Darmwand in die Blutbahn und wird größtenteils durch die Nieren wieder ausgeschieden. Wie Versuche an unserer Klinik ergeben haben, ist es auch in der Spülflüssigkeit des Rectums

(Spülung mittels Glingar-Rücklaufspülers zur Gewinnung von Recatl-abstrichen) nachweisbar und wird also wahrscheinlich zum Teil auch mit dem Stuhl wieder aus dem Körper entfernt. Albucid war weiterhin in der Cerebrospinalflüssigkeit und bei einer von uns behandelten Wöchnerin in der Muttermilch nachweisbar. Die Ermittlung von Albucid erfolgte in all diesen Fällen mit Hilfe der von Döllken angegebenen rein qualitativen Methode, die auf der Diazotierbarkeit der Sulfonamide beruht.

Nach den bisher mit Sulfonamiden vorgenommenen Versuchen hat sich gezeigt, daß zur Erzielung einer Heilwirkung hohe Dosen erforderlich sind. Da anderseits nach Ansicht zahlreicher Autoren bei niedriger Dosierung auf lange Zeit eine Gewöhnung eintritt, ist man allgemein zur sogenannten Stoßtherapie übergegangen, d. h. man verabreicht innerhalb kurzer Zeit möglichst hohe Dosen, um dann das Mittel wieder abzusetzen.

An Hand von 244 Fällen, die an unserer Klinik im Verlaufe etwa eines Jahres mit Albucid behandelt wurden, soll im folgenden die Wirksamkeit unter besonderer Berücksichtigung des Dosierungsoptimums, vorliegender gonorrhoischer Komplikationen und Begleitkrankheiten, sowie etwa auftretender schädigender Einflüsse auf den Organismus überprüft werden.

Aus Gründen, die später angeführt werden sollen, kam bei uns vor allem die Gonorrhoe der Frau zur Behandlung. Sie soll daher etwas ausführlicher behandelt werden als die Gonorrhoe des Mannes.

Wie oben erwähnt, wurde auch von uns in der Behandlung die stoßweise Verabreichung angewandt. Es wurden im allgemeinen täglich 6—9 Tabletten (bei Kindern 3 Tabletten) verabreicht, die immer unter Anwesenheit von Aufsichtspersonal eingenommen werden mußten. Ueber die Anzahl der Tage, die die einzelnen Stöße andauerten, sei bei der Frage der Dosierung später berichtet. Bereits wenige Tage nach Beginn der Albucidbehandlung war klinisch in den meisten Fällen festzustellen, daß sich der vorher grüne, zäheitrige Fluor in einen farblosen, dünnen Schleim verwandelte, eine Tatsache, die auch im mikroskopischen Befund bestätigt werden konnte. Entweder noch während der Albucidgaben oder wenige Tage darnach verschwanden die Gonokokken aus dem Sekret. In einer Anzahl der Fälle versiegte der schleimige Fluor allmählich; bei der größeren Anzahl erschien er nach 6—7 Tagen wieder, ohne seine eitrige Beschaffenheit wieder zu erlangen. Trat trotzdem wieder eitriger Fluor auf, so konnte mit ziemlich großer Sicherheit daraus geschlossen werden, daß sich in der nächsten Zeit wieder Gonokokken in den Abstrichen finden würden. Bei der Gonorrhoe des Mannes hellte sich der Urin meist schnell auf, trübte sich jedoch zeitenweise wieder, sodaß aus seinem Aussehen nicht viel über den

Stand der Heilung geschlossen werden konnte. Das Anhalten des schleimigen Fluors bei der Frau über die eigentliche Heilung hinaus (postgonorrhoischer Fluor) erklärt sich wohl aus der noch weiterhin gereizt bleibenden Schleimhaut.

Die von uns zu Versuche mit Albucid herangezogenen Krankheitsfälle können wir grundsätzlich in 2 Gruppen einteilen:

1. in solche, die neben Silberpräparaten und anderen Mitteln (andere lokale Maßnahmen) Albucid erhielten (im weiteren als kombinierte Behandlung bezeichnet); 2. in solche, die lediglich Albucid erhielten, abgesehen von einer wohl kaum irgendwie wirksamen Spülung der Vagina mit einem reiz- und harmlosen Desinfiziens (Sol. kal. permangan. 1:6000).

Bei der Gruppe 1) sei vorausgesetzt, daß hier Stäbchen (Partagon) und Flavadin in der Cervix, Sol. argent. nitric. 2 % in der Urethra und Protargolgelée im Rectum zur Anwendung gelangten. Außer dieser örtlichen Behandlung gaben wir Albucid genau in der gleichen Form wie bei örtlich nicht behandelten Kranken.

Als geheilt werden nur solche Patienten bezeichnet, die 4 Wochen nach dem letzten Auftreten der Gonokokken (2 mal wöchentlich Abstriche aus Urethra, Cervix und Rectum) bei weiterer 14-tägiger Beobachtung mit 2-maliger Provokation Arthigon forte 0,2 und 0,3 intravenös, sowie lokaler Provokation mit Lugol'scher Lösung in der Cervix und H_2O_2 in der Urethra in täglichen Abstrichen keine gonokokkenpositiven oder verdächtigen Abstrichpräparate mehr zeigten und bei denen das Ergebnis der Kultur negativ war. Insgesamt mußten also bei all den späterhin angeführten Fällen die Präparate etwa 6 Wochen gonokokkenfrei sein. Die Notwendigkeit dieser verhältnismäßig sehr langen Beobachtungszeit wurde gerechtfertigt durch die Tatsache, daß bei manchen Kranken sowohl nach kombinierter, wie auch reiner Albucidbehandlung noch nach der zweiten Provokation, also etwa 5 Wochen nach dem Auftreten der letzten Gonokokken, wieder Erreger (vor allem in der Cervix) gefunden wurden. Diese lange Beobachtungszeit läßt deshalb auch nur einen relativen Vergleich mit der von anderen Autoren errechneten Behandlungsdauer bei Albucidbehandlung der Gonorrhoe zu, die als Durchschnitt der Verweildauer in der Klinik etwa 27 Tage errechneten (Nagell). Dafür ist unsere lange Beobachtungszeit aber sicher zur endgültigen Beurteilung der Ergebnisse von umso größerem Wert.

Da die meisten Fälle in dem mit unserer Klinik eng zusammenarbeitenden Gesundheitsamt der Stadt zur Nachuntersuchung kamen, andererseits sich die Zahl zum größten Teil aus Dirnen zusammensetzt, die immer zur Zwangsheilung in das Krankenhaus eingewiesen wurden und nach der Entlassung wieder regelmäßig nachuntersucht wurden, besteht für uns eine weitgehende Beobachtungsmöglichkeit.

An Hand der behandelten Fälle sei nun im folgenden eine Zusammenstellung der Ergebnisse für die (1) kombiniert und (2) nur mit Albucid behandelten Gonorrhoen bei der Frau gebracht.

Der erste Stoß wurde entweder sofort mit Beginn der Behandlung oder nach Vorbereitung mit Vaccine (6—7 Tage) verabreicht. An Vaccine kamen zur Verwendung: Arthigon, Compligon und Gonokokkenmischvaccine, die an unserer Klinik selbst hergestellt war. Sie wurde in Abständen von 2—3 Tagen in steigenden Dosen intramuskulär oder intravenös injiziert.

Fanden sich nach dem ersten Albucidstoß wieder Gonokokken im Präparat oder ließ die eitrige Beschaffenheit des Fluors auf ein bald eintretendes Rezidiv schließen, so wurde nach etwa 7—10 Tagen ein zweiter Stoß — in der gleichen Form wie beim ersten — gegeben, dem sich nötigenfalls nach weiteren 10 Tagen ein dritter Stoß anschloß. Nebenbei lief bei den kombinierten Fällen die örtliche Behandlung weiter.

Zur kombinierten Behandlung gelangten insgesamt 161 Fälle. Davon kamen zur Heilung:

Nach dem 1. Stoß	58 Fälle	=	36.34 %
nach dem 2. Stoß weitere . . .	63 Fälle	=	38.80 %
nach dem 3. Stoß weitere . . .	31 Fälle	=	19.36 %
nach dem 4. Stoß noch	1 Fall	=	0.64 %
8 Fälle sprachen auf die Albucidbehandlung nicht an		=	4.86 %
insgesamt	161 Fälle	=	100.00 %
Zur Heilung kamen also insgesamt	153 Fälle	=	95.14 %

An adnexitischen Beschwerden und Cystitiden befanden sich unter den 161 Fällen 61 = 37.2 %. Unter den so behandelten befanden sich 6 Fälle von Monarthritis, von denen 2 nach dem 1. Stoß ausheilten, weitere 4 Fälle prophylaktisch einen zweiten Stoß erhielten. Sie benötigten durchschnittl. eine Behandlungsdauer von 74.6 Tagen.

Von den Fällen die auf die Behandlung nicht ansprachen (8), hatten 5 je 2 Stöße und 3 je 3 Stöße erhalten, sie wurden späterhin rein örtlich weiterbehandelt. Von den 63 Fällen, die 2 Stöße erhielten, bekamen den 2. Stoß 39 nur prophylaktisch, d. h. daß nach dem 1. Stoß Gonokokken schon nicht mehr nachweisbar waren, von denen, die 3 Stöße benötigten, erhielten den 3. Stoß 14 prophylaktisch.

In der 2. Gruppe, also den Fällen, die lediglich Albucid und Spülungen mit Sol. kal. permangan. erhielten, kamen zur Behandlung insgesamt: 53 Fälle. Davon wurden geheilt nach dem

1. Stoß	22 Fälle	= 41.32 %
2. Stoß weitere	26 Fälle	= 39.25 %
3. Stoß weitere	2 Fälle	= 3.77 %
Auf die Behandlung sprachen nicht an:	3 Fälle	= 5.66 %
insgesamt:	53 Fälle	= 100.00 %
Zur Heilung kamen also insgesamt:	50 Fälle	= 94.34 %

Zu bemerken ist zu den Fällen, die 2 Stöße benötigten, daß 16 den 2. Stoß nur prophylaktisch erhielten. Wenn wir uns auch darüber im klaren sind, daß durch die prophylaktische Verabreichung von Albucid die Statistik ungenau wird, so mußte doch diese Behandlungsweise mit Rücksicht auf die kostentragenden Krankenkassen durchgeführt werden. Adnexitische Beschwerden und Cystitiden traten bei den so Behandelten in 15 Fällen auf, d. i. 28 %. Gegenüber der kombinierten Behandlung bedeutet das eine Senkung von nahezu 10 %. Für die an einer Adnexitis oder Cystitis leidenden Patientinnen wurde eine Behandlungsdauer von durchschnittlich 67.3 Tagen — einschließlich Beobachtungszeit — errechnet. Zwei Fälle von Monarthritis genorrhoica konnten nach je einem Stoß und 58 bzw. 61 Tagen geheilt entlassen werden. Allgemein betrug in der Gruppe 2 die durchschnittliche Behandlungsdauer (einschließlich Beobachtung) für die Patientin 66.3 Tage.

Zur reinen Albucidbehandlung waren von einem gewissen Zeitpunkt ab wahllos alle zur Aufnahme gelangten Kranken herangezogen, soferne der Urin zu Beginn der Behandlung frei von Sulfonamiden war, sodaß also nicht eine Auswahl von leichter Kranken getroffen werden konnte, bzw. eine Vorbehandlung mit Albucid oder anderen Sulfonamiden wenige Tage zuvor das Ergebnis hätte beeinflussen können.

Ein wesentlich anderes Bild ergibt sich bei der Albucidbehandlung der männlichen Gonorrhoe.

Zur Behandlung kamen insgesamt nur 30 Fälle, die in dieser Zusammenstellung gebracht werden können. Diese geringe Anzahl erklärt sich aus der Tatsache, daß männliche Patienten nur bei schwereren Komplikationen das Krankenhaus aufsuchen und wegen des in den letzten Jahren herrschenden Mangels an Arbeitskräften — soweit nur igendwie möglich — nach Abklingen der Komplikationen sich in ambulante Behandlung begeben. Da sie der Möglichkeit weiterer Beobachtung entzogen sind, kommen sie für eine Beurteilung der Albucidwirkung nicht in Frage.

Wie bei der Frau, so müssen wir auch hier unterscheiden zwischen kombiniert Behandelten und solchen, die nur Albucid erhielten. Die Anzahl der Fälle in der Gruppe 1 beläuft sich auf 26. Davon gelangten zur Heilung

nach dem 1. Stoß	16 Fälle,	d. i.	61.6 %
nach dem 2. Stoß	8 Fälle,	d. i.	30.8 %
nach dem 3. Stoß restliche .	2 Fälle,	d. i.	6.7 %
insgesamt:	26 Fälle		100.0 %

Von den 2. Stößen waren 6 prophylaktisch gegeben, von den 3. Stößen einer.

Die 2. Gruppe der (nur mit Albucid und Spülungen mit Kaliumpermanganat) Behandelten enthält nur 4 Fälle. Von ihnen heilten 3 nach dem ersten Stoße, der 4. Fall erhielt prophylaktisch einen zweiten Stoß. Von allen 30 Fällen (kombiniert und Albucidbehandlung) litten 26 an Komplikationen. Allgemein wurde ein Durchschnitt von 55.4 Behandlungstagen (gegen 61.3 bei Behandlung ohne Albucid) errechnet.

Albucid und Komplikationen.

Die bei der weiblichen Gonorrhoe am häufigsten vorkommende Komplikation ist ohne Zweifel die Adnexitis. Nicht selten liegt eine solche schon bei der Aufnahme der Patientinnen vor, ebenso häufig aber trat bei der bisherigen üblichen Lokalbehandlung eine Adnexitis als Folgen der Behandlung selbst auf, die sich auch bei vorsichtiger Anwendung von örtlichen Mitteln nicht immer hat vermeiden lassen. Gegenüber der Stäbchen- und Flavadinbehandlung haben sich die adnexitischen Beschwerden durch die Albucidbehandlung von 43.6 % vor der Albucidverwendung auf 37.2 % bei kombinierter und 28.0 % bei reiner Albucidbehandlung zurückbringen lassen. Dieser Erfolg ist einerseits auf die therapeutische Wirkung des Mittels selbst zurückzuführen, andererseits ist er bedingt durch den Wegfall nahezu jeder örtlichen Behandlung an dem zarten Epithel des weiblichen Cervicalkanals. Im Verlauf der Versuche hat sich gezeigt, daß Adnexitiden nach Albucidbehandlung innerhalb weniger Wochen und Tage ohne jede weitere Behandlung als Wärme oder Kälte wieder abklangen.

Noch erfolgreicher zeigte sich die Wirkung des Albucid bei cystitischen Beschwerden. Während solche bei der Albucidbehandlung kaum mehr zu beobachten waren, klagte früher die Mehrzahl der Patientinnen über mehr oder weniger heftige Beschwerden von seiten der Blase. Cystitische Beschwerden in Form von Brennen beim Wasserlassen, Trübung im Urin, sowie Leukozyten und Epithelien im Katheterharnsediment konnten, soweit überhaupt noch vorhanden, meist innerhalb weniger Tage beseitigt werden. Dieser ausgezeichnete Erfolg ist letzten Endes auch der Einwirkung des Albucid auf die übrigen Bakterien, wie Coli und Staphylokokken, zuzuschreiben. Obwohl nie Urethraspülungen zur Anwendung kamen,

trat bei der Albucidbehandlung nur in einem einzigen Fall ein Rezidiv in der Urethra auf. Die bei mehreren Kranken mit der Gonorrhoe vergesellschaftete Lues bereitete bei gleichzeitger Behandlung keine Schwierigkeiten. In genauester Ueberwachung der Leberfunktion, die bekanntlich bei einer antiluischen Kur mit am meisten gefährdet ist und möglicherweise durch das in der Leber zur Wirkung kommende Albucid einer weiteren Belastung ausgesetzt war, verabreichten wir Albucid in der ersten Zeit nach der Beendigung der Salvarsankur, später gaben wir 3tägige Stöße an salvarsanfreien Tagen und sahen dabei nie eine Veränderung im Blutbild oder im Bilirubingehalt des Blutes. Auch im Urin konnten Urobilinogen und Bilirubin nie nachgewiesen werden. Ein Fall von Salvarsanikterus und Gonorrhoe wurde mit Albucid behandelt und sprach ohne irgendwelche Schädigung der Leberfunktion gut an. Ein weiterer Fall von Ikterus bei Schrumpfleber ließ nach Albucid kein Ansteigen des Bilirubinspiegels im Blute erkennen, dagegen verschwanden — nachdem die Patientin lange Zeit vorher örtlich behandelt war und immer noch Gonokokken vorhanden gewesen waren — sofort die Gonokokken aus den Sekretabstrichen nach Albucidanwendung.

Ein Fall von Gonorrhoe bei jugendlichem Diabetes, der nach langer örtlicher Behandlung immer wieder Gonokokken im Rektum nachweisen ließ, wurde nach Albuciddarreichung sofort gonokokkenfrei. Der Blutzucker stieg ebenso wie der Urinzucker während der Tablettenverabreichung in keiner Weise an, ebenso waren keinerlei sonstige Nebenerscheinungen zu bemerken.

Die Gefahr des Abortus bei bestehender Gravidität und Gonorrhoe — vor allem in den ersten Monaten — verringert sich um ein vielfaches, wenn anstelle der sonst angewandten Lokalbehandlung das Heilmittel peroral verabreicht werden kann. Die Möglichkeit der Behandlung einer Gravidität, die in den letzten Monaten steht, ist uns erst durch die Sulfonamidbehandlung gegeben worden und bei uns auch ohne Nachteile zur Anwendung gekommen.

Eine Kranke mit Gonorrhoe bei bestehender Nephrose vertrug Albucid ebenfalls ohne jegliche Störungen.

Ein sehr gutes Ergebnis zeitigte die Albucidbehandlung — dies im Gegensatz zu manchen anderen Autoren (Wilhelm Richter in „Ziel und Weg") — bei gonorrhoischen Monarthritiden. Sämtliche Fälle (8) sprachen sowohl bei der kombinierten als auch bei einfacher Albucidbehandlung raschestens an. Schon nach dem ersten Tag der Tablettendarreichung verschwanden in allen Fällen die Gonokokken aus den Abstrichen, bei unterstützender Behandlung mit Vaccine und Wärme besserten sich die Beschwerden schon nach wenigen Tagen, um in 7 von 8 Fällen nach etwa 10—12 Tagen völlig zu verschwinden. In einem einzigen Falle von Monarthiritis des Hüftgelenks bestanden die Beschwerden noch nach 4 Wochen, um gegen Ende der Behand-

lung ebenfalls der völligen Heilung zu weichen. Die Erfolge diese allen Dermatologen früher als äußerst hartnäckig und undankba bekannten Komplikationen lassen sich in der Anzahl der nötige Behandlungstage recht gut zum Ausdruck bringen. So waren in Durchschnitt bei den behandelten Monarthritiden nur 58,5 Tage er forderlich (einschließlich der obenerwähnten langen Beobachtungszeit Während der Untersuchungen kam nur ein einziger Fall von Vu vovaginitis gonorrhoica bei einem 10jährigen Mädchen zur Behand lung. Bei herabgesetzter Dosierung: 3 Stöße zu 3 Tagen und je Tabletten, kam auch sie ohne Rezidiv zur Ausheilung. Ein 2. Kin steht augenblicklich noch in Beobachtung. Auch bei ihm verschwande schon nach dem 1. Stoß die Gonokokken aus den Sekretabstrichen

Zwei Fälle von Tuberculosis pulmonum aperta und Gonorrho verursachten keinerlei objektive und subjektive Veränderungen de Krankheitsbildes der Tuberkulose bei der Albucidbehandlung.

Verträglichkeit.

Das Albucid verliert nach Abgabe des Herstellers seine schäd liche Wirkung auf den Organismus durch die Acetylierung, die schon bei der synthetischen Herstellung außerhalb des Körpers er fährt. Es ist damit ein wesentlicher Hinderungsgrund der Anwen dung für den Arzt in Wegfall gekommen. Auf Grund der an un serer Klinik angestellten Versuche mit Albucid hat sich gezeigt, da ihm schädigende Einwirkungen auf den Organismus im Gegensat zu anderen Sulfonamidpräparaten nur in ganz geringem Maße zu kommen und daß dies in nicht höherem Maße, als es bei vielen Arz neimitteln, die heute in der Praxis nicht mehr zu entbehren sind, de Fall ist. Zu einwandfrei im Zusammenhang mit Albucid aufgetre tenen Erscheinungen kam es in den 244 behandelten Fällen bei zwö Patienten. Die bei anderen Sulfonamiden relativ oft beobachtete und ebenso gefürchteten neuritischen Erscheinungen wurden bei un lediglich in drei Fällen wahrgenommen. In einem Falle trat nac dem dritten Tage der Albuciddarreichung Schmerz- und Pelzigkeit gefühl in den vom Nervus peronaeus versorgten Zehen eine Fuß auf. Die neurologische Untersuchung ergab Druckschmerz am Ne vus peronäus beiderseits, in geringem Maße auch am N. tibialis. D Reflexe an beiden Beinen waren ziemlich lebhaft. Ebenso wurd eine vage Hypästhesie im Peronäusversorgungsgebiet des einen Ober schenkels angegeben. Im Zusammenhang mit dem übrigen Befun mußte hier eine Peronaeusschädigung angenommen werden. Nac mehreren Betaxininjektionen verschwanden innerhalb von fünf b sechs Tagen die Beschwerden wieder völlig. Ein bei der gleiche Patientin später notwendig gewordener und unter genauester Be obachtung durchgeführter zweiter Stoß wurde ohne jegliche Be

schwerden vertragen. Bei einem 35jährigen Manne trat wenige Tage nach beendetem Drei-Tagestoß Schmerz und Schweregefühl in beiden Armen, sowie allgemeine Abgeschlagenheit auf. Die Reflexe waren beiderseits etwas herabgesetzt. Nach achttägiger Behandlung mit Berizyminjektionen besserten sich die Beschwerden wieder und verschwanden nach weiteren zwei bis drei Tagen völlig. Es muß allerdings bei diesem Fall hinzugefügt werden, daß der Patient etwa drei Wochen nachher an Gelenkrheumatismus erkrankte und deswegen zehn Wochen auf einer inneren Abteilung lag. Auch hier ist die Albucidschädigung also nicht ganz eindeutig erwiesen.

Noch weniger deutlich war der dritte Fall: hier klagte die Patientin nach viertägiger Albuciddarreichung über Schweregefühl in einem Arm. Objektiv fand sich Druckschmerzhaftigkeit an der Streckseite des einen Unterarmes. Reflexe und Sensibiltät waren nicht gestört. Ob es sich hier mit Sicherheit um eine Schädigung nach Albucid, die nicht voll zur Entwicklung kam, gehandelt hat, kann nicht gesagt werden, zumal die Beschwerden trotz weiterer Verabreichung des Mittels wieder ohne jegliche Behandlung vergingen.

Oefter, d. i. in vier Fällen kam es zu toxischen Exanthemen wenige Tage nach der Tablettenverabreichung, die sich in nahezu allen Fällen als großfleckige, urticarielle Exantheme von bläulichroter Farbe — vorwiegend an den Streckseiten der Unterarme und Oberschenkel lokalisiert — äußerten. Anfangs wurde daraufhin das Mittel abgesetzt und notfalls nach wenigen Tagen Pause weitergegeben. Immer blaßten die Exantheme schon nach kurzer Zeit völlig ab. Der gleiche Erfolg trat jedoch ein, als später trotz des Exanthems das Mittel in unveränderter Dosis weitergegeben wurde. Bei genauer Beobachtung kann darin also kein wesentlicher Hinderungsgrund für die Verabreichung des Mittels gesehen werden.

Inwieweit Beschwerden nach Albucidverabreichung, wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Uebelkeit — und manchmal auch Erbrechen — in Zusammenhang mit Albucid zu bringen sind, läßt sich ben den — gerade von dieser Art Patienten — häufig aggravierten subjektiven Beschwerden natürlich nicht mit Bestimmtheit sagen. Sie wurden in stärkerem Ausmaße in sechs Fällen festgestellt und vergingen, obwohl das Mittel in den seltensten Fällen abgesetzt werden mußte, sehr schnell wieder.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß Beschwerden — soweit sie erwähnenswert sind — bei einem sehr geringen Prozentsatz (4,9 %) der Behandelten auftraten.

Von Wichtigkeit für die Verträglichkeit der Sulfonamide erscheint uns ein Versuch, der von Engelhardt und Datz mit einer Anzahl gleichrassiger Tauben angestellt wurde. Die eine Hälfte der Tauben, die sämtlich die gleiche Menge Sulfonamid erhalten hatten,

wurde während einer bestimmten Zeit in Ruhe gehalten und vertrug das Mittel anstandslos. Der andere Teil dagegen, der im Gange des Versuches während dieser Zeit dauernd in Bewegung gehalten wurde, erkrankte zum größten Teile an Lähmungen. Da bekanntlich die Sulfonamide neurotrope Mittel sind und die peripheren Nerven besonders bei Bewegungen erhöhte Anfälligkeit aufweisen, empfiehlt es sich, auch beim Menschen während der Albucidbehandlung zur Vermeidung von Nervenschädigungen größtmögliche körperliche Ruhe zu bewahren.

Zum Schluß möge noch ein Beispiel gebracht werden, das die gute Verträglichkeit des Mittels — auch bei einer nach unserem Begriff viel zu hohen Dosierung — deutlich veranschaulicht. Ein 83jähriger Patient, der bisher ambulant behandelt wurde, nahm im Verlaufe etwa eines halben Jahres in täglichen Dosen von dreimal zwei Tabletten wegen cystitischer Beschwerden von seiten einer Prostatahypertrophie insgesamt mehr als 1000 Tabletten Albucid ein, einerseits, weil zeitenweise wieder Beschwerden aufgetreten waren, andererseits in gewisser Gewohnheit. Außer einer leichten Cyanose der Lippen, die bei einem 83jährigen Manne auch andere Gründe haben kann, fand sich keinerlei objektiver Befund. Leber: o. B. Urin: o. B. Bilirubin im Blut nicht erhöht. Ebenso wie sich im Blutbild keinerlei pathologische Veränderung feststellen ließ, gab der Patient an, nie während der Zeit des Albucideinnehmens Beschwerden von Seiten des Nervensystems oder anderer Art gehabt zu haben.

Dosierung.

Die Dosierung eines Arzneimittels muß begreiflicherweise immer hoch genug sein, um den gewünschten Erfolg zu erzielen. Andererseits darf sie nicht höher sein, als es dem Körper zuträglich ist. Dieses Dosierungsoptimum zu finden, galt es auch beim Albucid. Am meisten wird den oben gestellten Anforderungen das System der Stoßtherapie gerecht. Der größere Teil der von uns behandelten Fälle erhielt die sogenannten 3-Tagesstöße, d. h. 3 Tage je mal 3 Tabletten zu 0.5 Gr. Die Stöße wurden dann nötigenfalls in Abständen von 8—10 Tagen bis zu 4 Stößen wiederholt. Da die obenangeführten Nebenerscheinungen sicherlich nicht auf einer Ueberdosierung, sondern eine Ueberempfindlichkeit einzelner Patienten beruhen, konnte später ohne Bedenken auf den von Vonkennel vorgeschlagenen 7-Tagestoß, d. h. 7 Tage je 3 mal 3 Tabletten zu 0.5 Gr., übergegangen werden. Leider wurden in der letzteren Dosierung noch zu wenig Fälle behandelt, als daß sich daraus schon sichere Zahlen für einen Vergleich zwischen den beiden Dosierungen ergeben könnten. Bei grober Ueberprüfung ergibt sich schon jetzt eine leichte Ueberlegenheit des 7-Tagestoßes gegenüber dem 3-Tage-

stoß. Jedenfalls sind bei dem jetzt durchgeführten 7-Tagestoß prozentual nicht mehr Nebenerscheinungen festzustellen als beim 3-Tagestoß, sodaß sich allgemein die neuere Dosierung durchsetzen dürfte.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß das Chemotherapeuticum Albucid sich bei der Behandlung — vor allem der weiblichen Gonorrhoe — sehr gut bewährt hat.

Die perorale Verabreichung ermöglicht eine Behandlungsweise, die der bisherigen — in der Praxis kaum genügend durchführbaren — weit überlegten ist und sich auch beim Patienten größerer Beliebtheit erfeut.

Hinsichtlich der Wirksamkeit entsprach das Albucid in weitgehendem Maße den gestellten Forderungen. Ein Prozentsatz von 95.14 bei kombinierter, bzw. von 94.36 bei reiner Albucidbehandlung war vielleicht auch bei der bisherigen Behandlung möglich, betrachtet man jedoch vergleichsweise die Anzahl der Behandlungstage, die bei der Behandlung ohne Albucid notwendig waren, um Heilung zu erzielen, mit denen der Albucidbehandlung, so wird der Fortschritt erst augenscheinlich. Vergleichsweise wurden wahllos 200 Fälle aus der Zeit vor Albucidbehandlung genommen. Es ergab sich dafür eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 92.3 Tagen. Demgegenüber stehen Durchschnittszahlen von 74.6 Tagen und 67.3 Tagen. Die klinische Behandlungsdauer wird also durchschnittlich um 17.7 Tage bezw. um 25.0 Tage verkürzt. Diese Zahlen dürften sich in der ambulanten Behandlung vervielfachen. Weniger eindeutig sind diese Zahlen bei der Gonorrhoe des Mannes. Hier konnte lediglich eine Herabsetzung der Behandlungsdauer von durchschnittlich 61.3 auf 55.4 erzielt werden. Abgesehen von der schon seelisch für den Patienten bedeutsamen Abkürzung, bringt sie bei den klinischen behandelten Fällen eine finanzielle Einsparung, die bei der Verbreitung der Gonorrhoe für das Volksvermögen nicht unwesentlich ist.

Wertvoller muß uns noch erscheinen, daß bei Albucidbehandlung vorhandene Komplikationen wesentlich rascher heilen als früher. Gonorrhoische Affektionen der Adnexe bei Mann und Frau, die früher häufig durch ihr langes Bestehen und die Schwere der Veränderungen zur Sterilität geführt haben, können rechtzeitig beeinflußt werden. Gegebenenfalls während der Behandlung auftretende Komplikationen kommen auf Grund der schonenden Behandlung mit Albucid nicht zum vollen Ausbruch. Nicht zu vergessen ist die Möglichkeit der Behandlung bei der Frau in den letzten Monaten der Gravidität und während der die Lokalbehandlung unterbrechen-

den Menses. Die überraschend schnellen Heilungen bei Monarthritiden ersparen so manche Arbeitsunfähigkeit auf lange Dauer oder verhindern durch Erhaltung der Gebrauchsfähigkeit eines Gelenkes die Invalidität.

Auch bezüglich der Nebenerscheinungen sind die Anforderungen, die an ein therapeutisches Mittel gestellt werden müssen, weitgehendst erfüllt. Niemals kam es im Verlaufe der Albucidbehandlung zu einer länger als 14 Tagen anhaltenden oder gar bleibenden Schädigung.

Somit hat sich das Albucid nach den klinischen Erfahrungen als sehr brauchbar erwiesen. Es besteht kein Zweifel, daß es sich, wenn Dosierung und Indikationsstellung weiteren Ausbau erfahren haben, ebenso in der ambulanten Praxis durchsetzen wird.

Literatur.

Dohrn und Dietrich: M. M. Wchschr., Nr. 52, 1938 S. 2017

Vonkennel und Korth: M. M. Wchschr., Nr. 52, 1938 S. 2018.

Vonkennel: Sitzung der Berliner Med. Gesellschaft vom 29. 11. 1938.

Nagell: Sitzung Berl. Derm. Ges. vom 29. 11. 1938.

Nagell: Med. Welt, Nr. 7, 1939 S. 221.

Richter: Ziel und Weg, Nr. 9, 1939.

Spiethoff: Oeffentl. Gesundheitsdienst Nr. 7, 1938.

Domagk: Klink. Wchschr. 1937 II.

Felke: Archiv für Dermatologie und Syphilis.

Spiethoff: Berl. Med. Ges. 1938, 29. 6.

Döllken: Derm. W. Schr. Bd. 116/8 S. 208.

Engelhardt und Datz: Derm. W. Schr. Bd. 117/45 S. 1301.

Dietel: D. Med. W. Schr. 1939, Nr. 20 S. 801.

Lebenslauf.

Ich wurde am 28. Dezember 1909 zu Nürnberg als Sohn des Oberlehrers Christoph van de Witt und seiner Ehefrau Margarete, geb. Körner geboren. Nach Besuch der Volkshauptschule in Nürnberg von 1916 bis 1920 bestand ich die Aufnahmeprüfung zur Mittelschule und verblieb von 1920—1929 am Alten Humanistischen Gymnasium zu Nürnberg, wo ich am 21. März 1929 das Reifezeugnis erhielt. Anschließend studierte ich Medizin an den Hochschulen Erlangen, Rostock, Freiburg und Innsbruck und legte am 15. Dezember 1934 die medizinische Staatsprüfung ab. Hierauf war ich ein Jahr als Medizinpraktikant an der chirurgischen und medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Nürnberg tätig. Nach Erhalt meiner Bestallung als Arzt am 27. Dezember 1935 genügte ich meiner Militärdienstpflicht und vertrat anschließend praktische Aerzte. Vom Februar 1937 bis März 1937 war ich als Gastarzt und seit dieser Zeit als Assistenzarzt an der Hautklinik des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt der Reichsparteitage Nürnberg tätig.